

**Nouveau médicament constituant la forme biologiquement active du co-enzyme des enzymes pyridoxaliques.**

MM. ALBERT HENRI RENÉ BEAUFOR et GÉRARD HENRI LOUIS BEAUFOR résidant en France (Seine).

Demandé le 27 juin 1966, à 15<sup>h</sup> 10<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 19 février 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle [B.S.M.], n° 13 du 25 mars 1968.)

La présente invention est relative à la thérapeutique des affections où interviennent des carences d'apport, d'absorption ou d'utilisation du co-enzyme pyridoxalique.

Elle a, plus spécialement, pour objet l'utilisation thérapeutique des formes biologiquement actives du co-enzyme des enzymes pyridoxaliques, notamment de la base de Schiff de la 1-lysine et de l'ester 5'-phosphorique du pyridoxal, au raison de son existence biologique dans de nombreuses pyridoxal-enzymes, de sa faible toxicité, de sa grande activité enzymatique, ainsi que toute composition pharmaceutique préparée en vue d'une telle utilisation.

Cette substance constitue en elle-même, un produit nouveau présentant un certain nombre d'avantages marqués par rapport aux produits utilisés jusqu'alors dans les mêmes thérapeutiques.

En particulier, la base de Schiff de la 1-lysine se caractérise par une stabilité supérieure au pyridoxal et au pyridoxal-5'-phosphate, une très grande solubilité en milieu aqueux et une très forte activité enzymatique. Cette activité enzymatique est démontrée par l'étude de la vitesse de formation de semicarbazone à partir de semi-carbazide qui est, environ, trente fois plus élevée avec la base de Schiff de la 1-lysine qu'avec le pyridoxal.

Les considérations qui ont conduit à la synthèse et aux essais pharmacologiques de la base de Schiff de la 1-lysine, sont les suivantes :

Contrairement à ce qui se passe pour de nombreux enzymes, les enzymes pyridoxaliques sont caractérisés par une fraction apoenzymatique spécifique et une fraction co-enzymatique commune; cette dernière intervient, donc, dans de nombreuses réactions enzymatiques de type varié : décarboxylase, transaminase, racémase, hydrolase, phosphorylase. Il a, également, été montré que seul parmi les nombreuses formes chimiques de la vitamine B<sub>6</sub>, l'ester 5'-phosphorique du pyridoxal avait une activité co-enzymatique, et que les autres

formes pyridoxine, pyridoxamine, pyridoxal doivent, préalablement, subir une phosphorylation pour devenir actives.

Il apparaît, donc, que l'activité enzymatique est liée à la phosphorylation et la présence d'une fonction aldéhyde.

Les nombreux travaux concernant le problème de la liaison apoenzyme-co-enzyme ont permis de montrer que le pyridoxal 5'-phosphate est uni à la molécule protéique de l'apoenzyme par l'intermédiaire de la fonction aldéhyde fixée en 4 qui réagit avec une fonction amine libre et, en particulier, avec les fonctions  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub> du groupement lysine de l'apoenzyme, cette liaison constituant une base de Schiff.

Ainsi, le véritable co-enzyme n'est pas le phosphate de pyridoxal mais sa combinaison avec la totalité ou une partie de l'acide amine-substrat.

Toutefois, bien que la réalité de cette forme biochimiquement active ait été démontrée, on n'avait jamais isolé, jusqu'à ce jour, une telle base de Schiff du type pyridoxylidène en tant que produit stable et actif en clinique humaine.

On conçoit, donc, tout l'intérêt que présente la base de Schiff de la 1-lysine en tant que médicament nouveau.

La base de Schiff de la 1-lysine est, particulièrement, intéressante puisqu'elle possède une grande stabilité qui en permet la conservation, une solubilité élevée en milieu aqueux et une activité enzymatique environ trente fois supérieure à celle du pyridoxal.

De plus, la base de Schiff de la 1-lysine constitue une forme active et « protégée » du co-enzyme, particulièrement intéressante.

#### Toxicité :

La détermination de la DL 50 par 24 heures, chez la souris, a donné le résultat suivant :

Par voie intraveineuse 0,450 g/kg.

Pharmacologie.

Les essais pharmacologiques montrent que la

base de Schiff de la L-lysine possède :

a. Une action vitaminique de type pyridoxinique et corrige, complètement ou prévient l'apparition de tous les symptômes carenciels obtenus chez l'animal soit :

Par régime carencé;

Par absorption de 4-desoxyypyridoxine.

b. Un effet protecteur marqué contre l'action de l'isoniazide; ainsi, la base de Schiff de la L-lysine, injectée par voie intraveineuse à des souris, augmente leur tolérance à l'INH (élévation de la DL 50 — diminution du nombre et de la gravité des crises convulsives);

c. Un effet protecteur contre l'action des autres hydrazides. La protection obtenue avec le médicament est très supérieure à celle de la pyridoxine. C'est ainsi que chez le rat, pour la semi-carbazide, les doses nécessaires sont huit à dix fois plus faibles.

Observations cliniques.

1. Affections tuberculeuses traitées par l'INH.

— Observation n° 1 : Mlle A..., 29 ans.

Péritonite tuberculeuse compliquée d'occlusion intestinale ayant nécessité deux interventions chirurgicales. Diagnostic biopsique.

Traité depuis deux mois par I.N.H. (600 mg par 24 h per os).

Apparition progressive de paresthésies des deux membres inférieurs à type de brûlures et de fourmillements, puis d'un léger déficit moteur des releveurs des deux pieds. Abolition des réflexes achilléens, diminution des rotuliens.

Test au tryptophane : forte diminution d'acide xanthurénique (75 et 85 mg/24 h) après charge en tryptophane.

Diagnostic : polynévrite sensitive à l'isoniazide.

Traitement :

Base de Schiff de la L-lysine et de l'ester 5'-phosphorique du pyridoxal désigné ci-après par BSL : 250 mg/24 h per os pendant 15 jours puis 200 mg pendant trois mois.

Résultat :

Régression rapide des paresthésies (15 jours). Normalisation du test au tryptophane. Poursuite du traitement anti-tuberculeux. Réapparition des réflexes achilléens.

2. Syndromes polynévritiques éthylocarenciels.

— Observation n° 2 : M<sup>r</sup> V..., 34 ans.

Gastrectomie pour ulcère il y a trois ans. Ethylisme modéré associé. Dénutrition, amaigrissement. Polynévrite modérée des membres inférieurs : réflexes achilléens diminués, diminution de la force des releveurs des pieds. Test au tryptophane : légèrement perturbé : 38 mg d'acide xanthurénique par 24 heures.

Traitement :

BSL : 200 mg/24 h pendant deux mois.

Résultat :

Amélioration spectaculaire. — Repris de poids.

Normalisation du test au tryptophane. — Régression de la polynevrésie.

3 Affections vasculaires, athérome, hypercholestérolémie.

— Observation n° 3 : Mme P..., 51 ans.

Hypertension artérielle chronique depuis 5 ans (maxima autour de 18). Obésité, dyspnée.

Test au tryptophane : normal.

Cholestérol total : 3,05 g/litre.

Lipides totaux : 9,80 g/litre.

Traitement :

Régime hypocalorique;

BSL : 150 mg/24 h pendant un mois.

Résultat :

Perte de poids : 6,5 kg. Baisse de la T. A. systolique aux environs de 15. Très nette amélioration subjective : malade active.

Baisse du taux du cholestérol : 2,30 g/litre.

4. Affections diverses.

— Observation n° 4 : M. H..., 73 ans.

Maladie de Parkinson évoluant depuis 7 ans.

Tremblement prédominant à droite hypertonique.

Traité par anti-parkinsoniens depuis le début de la maladie.

Traitement :

Adjonction de 250 mg/24 h de BSL pendant un mois.

Résultat :

Hypertonie inchangée. Amélioration discrète mais certaine du tremblement.

Observation n° 5 : M<sup>r</sup> T..., 22 ans.

Grossesse de deux mois et demi. Vomissements incoercibles depuis 15 jours avec dénutrition et déshydratation.

Traitement :

Injection intraveineuse quotidienne de 50 mg de BSL pendant dix jours.

Résultat :

Diminution rapide des vomissements permettant la reprise de l'alimentation.

Observation n° 6 : M. G..., 47 ans.

Epilepsie tardive essentielle avec crises de grand mal depuis 14 ans. Traitement par 15 puis 20 g de phénobarbital par 24 heures. Persistance de plusieurs crises par mois. E.E.G. perturbé mais sans altération paraxystique.

Traitement :

Adjonction de 100 mg/jour de BSL.

Résultat :

Disparition des crises. Normalisation de l'E.E.G. qui ne montre plus qu'une certaine instabilité du rythme de base. L'adjonction de BSL a permis d'équilibrer le traitement épileptique.

Les compositions pharmaceutiques, conformes à l'invention, peuvent se présenter sous différentes formes, notamment :

De dragées à délitage stomacal ou entérique et de comprimés dosés à 50 mg de produit actif;

De granulés et de poudre lyophilisée renfermant, environ, 50 mg de produit actif par dose;

D'ampoules de soluté buvable contenant 100 mg de produit actif par ampoule;

D'ampoules de soluté injectable dosées à 100 mg de produit actif par ampoule.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux divers modes de réalisation ci-dessus décrits, qui ne l'ont été qu'à titre d'exemple.

#### RÉSUMÉ

L'invention a pour objet, à titre de médicament nouveau, utile pour le traitement des affections où interviennent les carences d'apport, d'absorption ou d'utilisation du co-enzyme pyridoxalique, sous forme d'une composition pharmaceutique remarquable, notamment par les points suivants considérés isolément ou en combinaisons diverses :

1<sup>o</sup> Elle contient, comme substance active, la base de Schiff de la 1-lysine et de l'ester 5'-phosphorique du pyridoxal;

2<sup>o</sup> Elle est présentée sous forme de dragées à délitage stomacal ou entérique dosées à 50 mg de substance active;

3<sup>o</sup> Elle est présentée sous forme de comprimés dosés à 50 mg de substance active;

4<sup>o</sup> Elle est présentée sous forme de granulés renfermant 50 mg de substance active par dose;

5<sup>o</sup> Elle est présentée sous forme de poudre lyophilisée renfermant de 50 à 100 mg de substance active par dose;

6<sup>o</sup> Elle est présentée sous forme de soluté buvable, chaque ampoule étant dosée à 100 mg de substance active;

7<sup>o</sup> Elle est présentée sous forme de soluté injectable, chaque ampoule étant dosée à 100 mg de substance active.

ALBERT HENRI RENÉ BEAUFOUR

GÉRARD HENRI LOUIS BEAUFOUR

Par procuration :  
Cabinet KESSLER

#### AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament : *néant*.

Documents illustrant l'état de la technique en la matière :

— *Derwent Japanese patents report* (1965), volume 4, n° 17, cite le brevet japonais n° 8.267/65.